



AUSGEGEBEN AM
3. DEZEMBER 1942

REICHSPATENTAMT
PATENTSCHRIFT

Nr 728804

KLASSE 12 p GRUPPE 14

R 98825 IVc/12 p

Jean Lucien Régnier in Paris

Verfahren zur Herstellung von Salzen des Morphins mit Aralkylcarbonsäuren

Patentiert im Deutschen Reich vom 30. Mai 1935 an

Patenterteilung bekanntgemacht am 5. November 1942

Die Priorität der Anmeldungen in Frankreich vom 2. und 29. April 1935 und in den Vereinigten Staaten von Amerika vom 3. August 1934 ist in Anspruch genommen.

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von Salzen des Morphins mit Aralkylcarbonsäuren. Diese Salze wurden bisher zu therapeutischen Zwecken regelmäßig in Form ihrer Hydrochloride verwendet. Die Erfindung bezweckt, neue Morphinsalze zu schaffen, die neue Anwendungen auf dem therapeutischen Gebiet gestatten, insbesondere dadurch, daß der Grad ihrer Einwirkung auf den Organismus untereinander und von den bekannten Morphinhydrochloriden verschieden ist.

Dies wird nach der Erfindung dadurch erreicht, daß entweder die Base unmittelbar mit einer Aralkylcarbonsäure, deren aliphatische Seitenkette einschließlich des Carboxylkohlenstoffatoms 3 oder 4 Kohlenstoffatome enthält, oder ein minerales Saures Salz der Base mit einem Salz einer solchen Aralkylcarbonsäure in an sich üblicher Weise umgesetzt wird.

Es ist für diese Salze durch Versuche festgestellt worden, daß ihre Einwirkungsgeschwindigkeit bei der Anwendung auf einen Organismus wesentlich größer ist als bei dem bisher verwendeten Morphinhydrochlorid. Außer diesem Salz ist in der nach der Erfindung in Betracht kommenden Reihe zwar auch das Morphinphenylacetat bereits be-

kannt; es kann jedoch für therapeutische Zwecke wegen seines äußerst unangenehmen Geruches nicht verwendet werden, so daß also auch von seiner gegenüber dem Hydrochlorid bereits erhöhten Einwirkungsgeschwindigkeit, die dem Morphinphenylpropionat verhältnismäßig wenig nachsteht, kein Gebrauch gemacht werden kann. Hingegen zeichnen sich das Morphinphenylpropionat und das Morphinphenylbutyrat und deren Isomere durch völlige Geruchlosigkeit aus. Die Einwirkungsgeschwindigkeit des Morphinphenylbutyrats ist noch wesentlich größer als die des Morphinphenylpropionats. Die neuen Salze erlauben daher, für den jeweiligen therapeutischen Zweck das seiner Einwirkungsgeschwindigkeit nach erwünschte Morphinsalz auszuwählen.

Gleichzeitig besitzen die neuen Salze, insbesondere das Morphinphenylpropionat, den Vorteil gegenüber den bekannten Salzen, daß ihr wegen seiner die Körperfunktionen lähmenden Giftwirkung unerwünschter Basenanteil den Organismus wesentlich rascher verläßt als bei den bekannten Morphinsalzen, und zwar ohne störende Wirkungen im Organismus auszulösen; insgesamt ist bei den neuen Salzen die Gift- und Reizwirkung der Base durch die Salzbildung herabgesetzt.

Die Erfindung erschließt also neue Wege für die klinische Behandlung und verleiht dem Morphin Eigenschaften, die bisher nur verhältnismäßig starken und den Organismus 5 anderweitig schädigenden Mitteln, wie Cocainhydrochlorid, zukamen, ohne daß bei der Erfindung der neuen Morphinsalze die schädigenden Eigenschaften auftreten.

Zur Messung der therapeutischen Wirkung 10 der Morphinsalze wurde durch A n s l e r und S t e n d e r (Arch. für exp. Path. und Pharm. 1931, S. 160, 195) ein Verfahren entwickelt, das sich an den bekannten Régnier-Test zur Bestimmung des Lokalanästhesierungsvermögens 15 anlehnt. Der Régnier-Test besteht bekanntlich darin, daß man die Hornhaut eines Kaninchenauges mit einem Oberflächenlokalanästhetikum, wie Cocainhydrochlorid, behandelt und dann in gleichen Zeitabständen, 20 von z. B. 1 Sekunde, mit einem Roßhaar berührt; die Anzahl dieser Berührungen oder Erregungen, die vom Eintritt der Unempfindlichkeit, bei der das Augenlid bei der Berührung nicht zuckt, bis zum ersten Schließen 25 des Augenlides möglich sind, ist dann ein Maß für Wirksamkeit des Lokalanästhetikums. So ergeben sich z. B. nach Behandlung mit 0,5%igem Cocainhydrochlorid (als Vergleichswert für die weitere Messung) 596 30 solche Erregungen. Spritzt man nun unmittelbar nach diesem Abklingen der lokalanästhetischen Wirkung das zu untersuchende neue Morphinsalz ein, so verlängert sich die lokalanästhetische Wirkung der vorausgegangenen Behandlung. Diese Verlängerung der Wirkungsdauer läßt sich wieder durch die 35 Anzahl von Haarberührungen bzw. Erregungen messen, die in den bestimmten gleichen Zeitabständen wiederholt werden, bis durch sie das Abklingen der Wirkung festgestellt wird. Die Anzahl dieser Erregungen ist dann ein Maß für die Geschwindigkeit, mit der sich die Wirkung des neuen Salzes eingestellt hat. Je größer diese Geschwindigkeit 40 ist, um so schneller schafft das neue Morphin-salz in den Nervenzellen denjenigen Zustand, der dem Lokalanästhetikum erlaubt, seine schon im Abklingen befindliche Wirkung zu verlängern; je geringer diese Verlängerung 45 ist, desto langsamer hat das neue Morphin-salz seine Wirkung ausgeübt.

Wenn man diesen Versuch mit Morphin-salzen arylaliphatischer Monocarbonsäuren durchführt, so erhält man als Vergleichszahlen für die erzielte Verlängerung der lokalanästhetischen Wirkung von 0,5%igem Cocainhydrochlorid (596 Erregungen) die Werte: 223 für das Salz der Benzoesäure, 55 240 für das Salz der Phenyllessigsäure, 272 60 für das Salz der Phenylpropionsäure und 379 für das Salz der Phenylbuttersäure. Die

Werte nehmen also mit der Zahl der CH_2 -Gruppen zu. In gleicher Weise nimmt die Geschwindigkeit der Wirkung des Morphin-salzes zu. 65

Die Herstellung der neuen Salze kann zweckmäßig nach den folgenden Beispielen erfolgen:

Beispiel 1

Herstellung des Morphinphenylpropionats

Man löst 3 Gewichtsteile Morphinbase in 100 Volumteilen einer wässrigen Lösung der Phenylpropionsäure; die Menge dieser Säure wird so gewählt, daß sich nach vollkommener Auflösung der pH -Wert der Flüssigkeit zwischen 4 und 5 einstellt. Man muß genau 1,5 Gewichtsteile verwenden. Hierbei erhält man eine $1/100$ molare Lösung des Salzes, da 75 3 Gewichtsteile des Morphins $1/100$ Mol und da 1,5 Gewichtsteile Phenylpropionsäure in 100 Volumteilen der Lösung $1/100$ Mol entsprechen. Das Morphinphenylpropionat ist in kaltem Wasser zu 7,4% löslich.

Man kann in gleicher Weise das Phenylbutyrat oder das α -Phenylbutyrat bzw. Phenyläthylacetat herstellen, wenn man vom Morphin ausgeht. 85

Beispiel 2

Herstellung des kristallisierten Morphin-phenylbutyrats

Man schmilzt 3 Gewichtsteile Morphin, indem man so vorsichtig wie möglich erwärmt, mit 1,64 Gewichtsteilen Phenylbuttersäure; 95 die sich ergebende zuerst zähflüssige und durchsichtige Masse läßt man im Vakuum-exsikkator bei gewöhnlicher Temperatur über Schwefelsäure stehen. Nach und nach kristallisiert die Masse durch, die man aus geeigneten Lösungsmitteln umkristallisieren kann. Das Salz erweicht langsam beim Erhitzen über 60° und bleibt lange in zähflüssigem Zustand.

Man kann auf gleiche Weise das Phenylpropionat und das Phenyläthylacetat des Morphins herstellen. 105

Die erhaltenen Salze entsprechen in ihrer Zusammensetzung genau dem aus 1 Mol Morphin und 1 Mol einbasischer Säure zusammengesetzten Produkt, wie man durch Titrieren nachprüfen kann. 110

Beispiel 3

Herstellung der festen Morphinsalze

115

In eine hinreichende Menge 92- bis 95%igen Alkohol werden die berechneten Mengen Phenylpropionsäure (150 Gewichtsteile) oder *n*-Phenylbuttersäure (164 Gewichtsteile) und im Molverhältnis die Morphinbase mit 1 Mol Wasser ($\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3 \cdot \text{H}_2\text{O} = 303$) zugefügt.

Nachdem beide Stoffe vollständig gelöst sind, wird filtriert und durch eine Prüfung festgestellt, daß einige Tropfen dieser alkoholischen Lösung beim Einbringen in Wasser 5 keine Ausfällung geben. Wenn die erhaltene Flüssigkeit trübe ist, fügt man eine solche kleine Menge der organischen Säure hinzu, daß aus der alkoholischen Lösung eine vollkommen klare, wässrige Lösung erhalten 10 werden kann.

Man kann dann sicher sein, daß das im Alkohol gelöste Morphinsalz der Phenylpropionsäure oder Phenylbuttersäure das wirkliche vollkommen neutrale Salz ist, da bei der merklichen Löslichkeit der Säuren in Wasser stets die Morphinbase die Ursache 15 für die Trübung der wässrigen Flüssigkeit ist.

Wenn die wässrige Flüssigkeit bei der 20 Probe eine allzu ausgesprochene saure Reaktion zeigt, was selten eintritt, so müßte etwas mehr Alkaloid zugefügt werden. Nachdem Neutralität erreicht ist, dampft man den Alkohol im Vakuum. Man hört mit dem Ab- 25 dampfen auf, wenn das Gewicht der Vorlage sich nicht mehr ändert. Der Rückstand in dem Destilliergefäß ist ein glasiges, durchsichtiges, mehr oder weniger weiches Produkt, das man im Vakuum über Schwefel- 30 säure aufhebt und das nicht kristallisiert. Es ist eine gelbe, klare, sehr dichte Harzsalze, deren Zusammensetzung der des gewünschten Salzes der verwendeten Säure entspricht.

Man erhält 449 Teile wasserfreies Salz, 35 wenn von 164 Teilen Phenyl-n-buttersäure, und 435 Teile, wenn von 150 Teilen Phenylpropionsäure ausgegangen wird. Diese Salze sind in Wasser völlig löslich und besitzen im gelösten Zustande die besonderen aufgezeigten 40 Eigenschaften.

Beispiel 4

Herstellung von Morphinsalzen durch doppelte Umsetzung

Man löst 2 Gewichtsteile kristallisiertes 45 Magnesiumphenylpropionat in ungefähr 80ccm Wasser und fügt 3,75 Gewichtsteile Morphinhydrochlorid zu. Hiernach verdünnt man die Lösung auf 100ccm und erhält nach dem Filtrieren eine Flüssigkeit, die man vor dem Einfüllen in Fläschchen auf die gewünschte Dosis von Morphinphenylpropionat verdünnt. 50

Man kann die doppelte Umsetzung auch zwischen Morphinsulfat und dem Bariumsalz der Säure durchführen, deren Salz man erhalten will. Man röhrt z. B. 7,6 Gewichtsteile neutrales Morphinsulfat mit 150ccm Wasser an. Nachdem das Salz sich vollständig gelöst hat, fügt man 5 Gewichtsteile Bariumphenylbutyrat zu und läßt die Mischung mehrere Stunden unter zeitweiligem Rühren in der Kälte stehen. Schließlich läßt man trocknen, um das ausgefällte Bariumsulfat abzutrennen; das Morphinphenylbutyrat bleibt in Lösung, die man auf 200ccm verdünnt und unter Luftabschluß aufbewahrt. Die Verwendung erfolgt nach weiterer Verdünnung der Lösung und Abfüllung in Fläschchen. 55 60 65

PATENTANSPRUCH:

Verfahren zur Herstellung von Salzen 70 des Morphins mit Aralkylcarbonsäuren, dadurch gekennzeichnet, daß entweder die Base unmittelbar mit einer Aralkylcarbonsäure, deren aliphatische Seitenkette einschließlich des Carboxylkohlenstoffatoms 75 3 oder 4 Kohlenstoffatome enthält, oder ein mineralsaures Salz der Base mit einem Salz einer solchen Aralkylcarbonsäure in 80 an sich üblicher Weise umgesetzt wird.

